

201028004B

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の
実態調査と総合対策

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 山口一成

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の
実態調査と総合対策

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 山口一成

平成23（2011）年 3月

目 次

| | |
|---|-------|
| I. 総合研究報告 | |
| 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策 山口一成（研究代表者） 山田恭暉、岡山昭彦、佐竹正博、出雲周二、望月 學、渡邊俊樹、 徳留信寛、齋藤 滋、浜口 功、大隈 和（研究分担者） 上平 憲、岩永正子、山野嘉久、内丸 薫、塚崎邦弘、高 起良、 魚住公治、緒方正男（研究協力者） | P. 1 |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | P. 43 |
| III. 研究成果の刊行物・印刷 | P. 49 |
| (資料) HTLV-1 キャリア指導の手引 | |

I. 総合研究報告

本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策

研究代表者 山口一成 国立感染症研究所血液・安全性研究部 客員研究員

平成 20 年度～22 年度 総合研究報告書

研究要旨：成人 T 細胞白血病（ATL）の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）に関する疫学調査は、1980 年代に患者数等の全国調査が行われたが、2000 年代に入ってからこの疾患やキャリア数の把握のための全国的な実態調査は行われていなかった。HTLV-1 は難治性疾患である ATL の他に、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）、HTLV-1 関連ブドウ膜炎（HU）等を引き起こし、本邦では今でもその感染率が高いため、系統的な対策が必要である。そこで本邦の HTLV-1 キャリア及び ATL、HAM を含む HTLV-1 関連疾患の現在の実態を把握し、本感染症が国民健康に与えている影響を評価し、キャリア及び患者に対する総合対策を提言、実行することを目的に、平成 20（2008）年度から全国実態調査を含めて本研究を遂行した。

その結果、全国の HTLV-1 キャリア数は約 108 万人と推定され、20 年以上前に報告された約 120 万人に比べ、減少は見られるものの引き続き多くの感染者が存在することが分かった。また、地域別割合の解析で、感染者が九州から全国へ拡散している可能性が見いだされ、全国的な対策が必要であることが示唆された。ATL の実態調査では本邦における年間発症数は 1,146 例と推測され、主要部位別年齢調整全国罹患率をもとにした推計値でも 1,183 例であった。第 9 次 ATL 全国実態調査で推測された 700 例と比較して、今後も持続的に ATL は発症し、患者はますます高齢化すると考えられた。HAM の実態調査では、新規に発症し診断される患者が増加傾向にあり、九州以外の大都市でも多く見られることが分かった。

また、HTLV-1 感染診断に有用であり、キャリアからの ATL 発症リスク因子としても重要なプロウイルス量の測定法、つまり定量 Polymerase chain reaction (qPCR) 法は、現在各施設で独自に行われており、本研究において施設間差が認められた。そのため、全国的なサーベイランスを行う手段としての標準的な qPCR 法の確立に向けた検討を開始している。さらに、HTLV-1 感染症総合対策の一環として、医療者向けの「HTLV-1 キャリア指導の手引」を作成した。

研究分担者

山田恭暉（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）

岡山昭彦（宮崎大学医学部内科学講座）

佐竹正博（日本赤十字社中央血液研究所 東京都西赤十字血液センター）

出雲周二（鹿児島大学医歯学総合研究科
難治ウイルス研分子病理）

望月 學（東京医科歯科大学視覚応答調節
学）

渡邊俊樹（東京大学大学院新領域創成科学
研究科）

徳留信寛（国立健康・栄養研究所）

齋藤 滋（富山大学医学部産科婦人科）

浜口 功（国立感染症研究所血液・安全性
研究部）

大隈 和（国立感染症研究所血液・安全性
研究部）

研究協力者

上平 憲（長崎大学大学院医歯薬学総合研
究科）

岩永正子（活水大学）

山野嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療
研究センター）

内丸 薫（東京大学医科学研究所附属病院
血液内科）

塚崎邦弘（長崎大学大学院原研内科）

高 起良（大阪市立大学大学院医学研究
科）

魚住公治（鹿児島大学大学院医歯学総合研
究科）

緒方正男（大分大学医学部総合内科学）

A. 研究目的

難治性疾患である ATL、HAM、HU 等の原因ウイルス HTLV-1 は、本邦では今でもその感染率が高いため、系統的な対策が必要である。本邦での感染者は約 120 万人と推定されていたが、これは 20 数年前の献血者での抗体陽性者から算出されたものであり、その後全国調査はなされていない。

また ATL 患者数も 1996 年から 1997 年にかけて行われた T・B リンパ腫研究グループによる第 9 次 ATL 全国実態調査で年間 700 名と推定されていたが、最近 5 年間の厚生省の死亡統計では年間 1,100 名前後と約 1.5 倍となっている。HAM の全国調査は、1987 年から 1988 年に第 1 次が施行され、710 例報告された。1993 年から 1994 年の第二次調査では HAM 確実例 1,103 例が報告されている。1995 年には第三次調査が施行され、さらに 1998 年の HTLV-1 国際会議で 1,422 名との報告があった以外、全国疫学調査はされていない。

そこで、全国調査により本邦の HTLV-1 キャリア及び ATL、HAM 等の HTLV-1 関連疾患の現在の実態を把握し、本感染症が国民健康に与えている影響を評価し、対策策定に向けての基礎的情報の検討を行い、キャリア及び患者に対する総合対策を提言、実行することを目的とした。

一方、HTLV-1 のプロウイルスコピー数は感染細胞数に近似しているため、その測定値は HTLV-1 感染の病態生理学的な理解に大いに貢献しており、測定法としては absolute real-time quantifiable polymerase chain reaction (qPCR) 法が現在最も一般的に普及している。現在 HTLV-1 感染の診断は、抗体検査により行われているが、偽陽性や判定保留例が少なからず存在するため改善が望まれており、対応策としてプロウイルス量を測定する核酸検査が期待されている。しかし、qPCR 法を用いたプロウイルス量の測定は、各研究室独自の測定系で実施されており、相互の測定値の比較ができず、全国的なサーベイ

ランスを行うには適切ではない。またキャリアの中で、末梢血中のプロウイルス量の多いキャリアから ATL が発症しやすいとのデータが蓄積しつつあり、今後キャリアでのプロウイルス量測定的重要性は増してくるものと思われる。そこで、全国的なサーベイランスを可能にする、qPCR 法の標準化に向けた検討が早急に必要である。

さらに、HTLV-1 の感染予防ガイドラインやキャリアの健康管理についてのガイドラインがないため、至急作成する必要があると考えられた。

B. 研究方法

(1) HTLV-1 キャリア数の把握

日本赤十字社の協力を得てキャリア数の全国調査を行った。日本赤十字社血液センターでは HTLV-1 抗体を測定し、供血者のスクリーニングに用いている。このスクリーニング検査で得られる抗体陽性者は各地域における 16 歳以上 65 歳未満の健康人における HTLV-1 抗体陽性率を代表するものと考えられる。但し、既献血者のなかで抗体陽性者にはその旨通知し、献血者からは除かれるため、既献血者における抗体陽性率は低くなっていることが予想され、全ての献血者を母集団とすることはできない。そのため、本研究では通知によるバイアスのかからない初回献血者のみを対象とした。抗体陽性者についてはその年齢、男女別、地域別を把握した。

16 歳未満の陽性率の推定は、20、30、40 代の陽性率が指数関数的に増加するとして近似曲線を描き、0～4、6～9、10～14、15～19 歳、または 0～9、10～19 歳の陽性

率を出した。

65 歳以上の陽性率の推定は、前回の研究班による 1988 年の献血者の HTLV-1 陽性率を基にした。この時は 49 歳までは 10 歳刻みであるが、50～64 歳は一括して計算されている。今回はこの 50～64 歳の陽性率をそのまま 50～59 歳の陽性率とした。また、1988 年からみて 20 年後は 2008 年であるが、今回の 2006～2007 年の合計データが 20 年後にあたるとした。即ち、前回の 20 歳代の献血者集団が今回は 40 歳代の献血者集団に相当するとしたうえで考察した。

前回は 50 歳代（実際は 50～64 歳）までのデータが出ている。その 30→40 への増加分（増加率ではない）と 40→50 の増加分の平均を 50 代陽性率に加えて 1988 年における 60 代の陽性率とした。さらにその 60 代陽性率に同じ増加分を加えて 1988 年における 70 代の陽性率とした。前回の 30 代と今回の 50 代の実測値はほぼ comparable であるはずだが、実際には少し増加（特に女性、まれに減少）している。そこで、前回 30 代→今回 50 代の増加分と、前回 40 代→今回 60 代の増加分を求めてその平均を出し、その平均値を前回の 50 代（実測、ただし本当は 50～64 歳）、60 代（推定値）、70 代（推定値）のキャリア率に加えて今回の 70 代、80 代、90 代の陽性率とした。ほとんどの地域の男女についてこの方法で高年齢者のキャリア率を推定したが、愛知地域の女性のみ今回の 60 代の実測陽性率が前後の年代と比較して極端に低く、これは母数が少ないことによる偏りと考えられる。このことは前回の 40 代の陽性率とその前後の年代と釣り合いが取

れた増減を示していることから裏付けられる。したがって、今回の60代の異常な低値の影響を避けるため、今回の70、80、90代のキャリア率は前回1988年の50、60、70代のキャリア率をそのまま用いた。

(2) HTLV-1 関連疾患数の把握

ATL 及び HAM について、実態把握のためのアンケートを作成し、患者数の全国調査を行った。調査はそれぞれの領域における担当者から、各地域のその疾患患者数が多いと考えられる代表的な病院へ協力依頼を行った（定点調査）。各病院における関連疾患患者数は病院規模や専門診療科の有無等によって異なると予想された。両疾患を調査するそれぞれの病院において HTLV-1 感染とは無関係でかつ国内における地域別の有病率がすでに知られている血液悪性腫瘍、神経疾患についてもその患者数を同時に調査し（内部コントロール）、それぞれに対する割合として表すことで調査の精度を高めた。この結果に昨年度調査したキャリアの地域分布を重ね合わせることにより、キャリアからの HTLV-1 関連疾患の発症率を正確に推測することができる。

但し、HU の患者数に関しては、日本眼科学会のプロジェクトに参加し、その協力のもとで調査を行うため、対象疾患から外すこととなった。

・ ATL の全国実態調査

第9次 ATL 全国実態調査では対象施設を200床以上の施設に限定しているが、今回の調査では病床数に関わりなく、血液内科

を標榜している479施設すべてに依頼状を送付した。対象症例は2006年から2007年までの2年間に発症したATLとした。また、地域差が少ないB細胞由来の非ホジキンリンパ腫（B-NHL）を内部コントロールとして同時に報告してもらうこととした。調査項目は、診断時年齢、男女別、診断確定年月、ATL の場合病型である。患者名は無記名とした。

・ HAM の全国実態調査

2007年より2008年にかけて、通院あるいは入院したことのあるHAM患者を対象に全国の神経内科専門医が所属する医療施設に加え、HAM患者会の情報を基に現在通院中の医療施設にもアンケート調査用紙を配布した。内部コントロールとして筋萎縮性側索硬化症（ALS）を用いた。調査項目は、年齢、男女別、診断確定年月日、発症時年齢、初診時と現在の運動障害度（13段階）、髄液 HTLV-1 抗体陽性の有無である。患者名は無記名とした。統計処理は Statview ソフトを用い、記述統計、Mann-Whitney 検定、paired T 検定、Wilcoxon 符号検定を施行した。

(3) ATL 年間発症数の推定

これまでの本研究による調査で、全国の1年間のATL発症数は1,146例と結論付けられた。これをさらに確証あるものにするために、国立がんセンターの主要部位別年齢調整全国罹患率を基に異なった観点から推定した。

(4) 年齢別、男女別、地域別にみた HTLV-1

キャリアからの ATL 発症率の推測

これまでに得られた全国の HTLV-1 キャリアと新規 ATL 患者の年齢分布より、キャリアからの年齢別や男女別の年間 ATL 発症率や平均寿命までの生涯発症率等を求めた。

また、全国 7 地域別や九州・沖縄地方に限って県別に、キャリア中の ATL 発症率(診断率)等を求めた。

(5) HTLV-1 無症候性キャリアにおける欠損・変異を有するプロウイルスの動態についての検討

ATL では一部が欠損した HTLV-1 プロウイルスを有する ATL 細胞が少なからず検出され、腫瘍化との関連性が示唆されている。欠損プロウイルスは、両端の LTR が保存されたタイプ(1 型欠損)と 5' LTR が欠損するタイプ(2 型欠損)に分類されている。無症候性キャリア 208 名について *pol* と *pX* の部位においてプロウイルス量(PVL)を qPCR 法により測定した。また、Long PCR、サザンブロット法で、1 型及び 2 型の欠損プロウイルスの組み込み細胞について検討を行った。

(6) 感染経路と欠損・変異を有するプロウイルスについての検討

母児間感染や配偶者間感染といった感染経路の異なるキャリアにおける欠損・変異を有するプロウイルスについて、5' LTR-*gag*、*gag*、*pX* の 3 領域の PVL を測定し、*pXPVL* に対する 5' LTR-*gag*、*gag* の PVL の比を用いて欠損・変異を有するプロウイルスの割合の多寡を検討した。

(7) 小児における HTLV-1 感染細胞の動態についての検討

Jamaica Mother Infant Cohort Study との共同研究として、これまで報告の少ない小児の HTLV-1 プロウイルスの経年的変化について検討した。1 歳から 16 歳まで観察可能であった 3 例についてプロウイルス量およびクローンの変化を検討した。

(8) プロウイルス量測定法の検討

HTLV-1 関連疾患発症のリスク因子と考えられているウイルス量の測定に関して各施設において独自の方法が用いられている qPCR 法について再評価を行い、全国的なサーベイランスを行う手段としての標準的な測定法を確立するための検討を行った。本研究では、下記の 6 研究室の PVL 値の精密性を外部管理方式にて評価した。

参加施設：東京大学大学院(渡邊研究室)、日本赤十字社中央血液研究所、聖マリアンナ医科大学(山野研究室)、宮崎大学(岡山研究室・検査部)、鹿児島大学(出雲研究室)、長崎大学(上平研究室・検査部)

試料：JSPFAD (HTLV-1 感染者コホート共同研究班) 60 サンプル

測定方法：absolute qPCR 法 (Home Brew)

(9) qPCR 法を用いたプロウイルス量測定法の標準化に向けた検討

HTLV-1 感染の診断に応用でき、また関連疾患発症のリスク因子と考えられている PVL の測定に関して各施設において独自の方法が用いられている qPCR 法について、全国的なサーベイランスを行う手段としての標準的な測定(検査)法を確立するた

めの検討を開始した。今回は、当該検査法に用いる標準品を選定するために、その候補品の PVL をまず 3 施設において測定することとした。

参加施設：国立感染症研究所（血液・安全性研究部）、東京大学大学院（渡邊研究室）、株式会社 SRL

標準品候補：HTLV-1 感染細胞株 TL-0m1 のヒト末梢血単核球 (PBMC、市販品) 或いはヒト T 細胞株 Jurkat を用いた希釈系列、HTLV-1 分子クローンを含んだプラスミド DNA の PBMC を用いた希釈系列

測定方法：absolute qPCR 法 (Home Brew)

(10) HTLV-1 キャリア指導の手引の作成

本研究の研究分担者及び研究協力者の協力を得て、主に HTLV-1 感染に馴染みの薄い医療者向けのキャリア指導の手引を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、本邦における現時点での全国的な HTLV-1 キャリア、HTLV-1 関連疾患の実態把握を主な目的とする。初回献血者における HTLV-1 陽性率の地域別、年齢別陽性率とその推移、HTLV-1 関連疾患患者数の全国調査、新たに導入される試験法の検討等を行う。したがって、献血者及び患者の個人情報が必要としない。

但し、本研究は倫理審査を受ける必要があるため、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会に申請を行い、審査を受け承認を得てから行った。

C. 研究結果

(1) 全国の HTLV-1 キャリア数の把握

各地方別のキャリア数は表 1 のごとくである。抗体陽性率は全国平均 0.317%、男性 0.30%、女性 0.34%であった。次に全国の年齢別の陽性率を見ると、30 歳代までは陽性率は非常に低いが、40 歳代から直線的に上昇する。40 歳代までは男女の陽性率にほとんど差はないが、50 歳代から女性の陽性率が高くなり、60 歳代で男性 1.29%、女性 1.66%となる (図 1)。当然ながら HTLV-1 の場合、加齢による抗体陽性率の上昇は、現在の感染様式を表すものではなく、これら高齢者の過去の感染をそのまま引きずったコホート効果によるものである。次に地方別年齢別の陽性率を示す (図 2)。

これまで知られているように、沖縄を含めた九州地方での陽性率が群を抜いて高く、60 歳代では 6%に達する。次に高いのは近畿地方であるが陽性率は 1.6%未満であり、その他の地方はさらに低くほとんど差はない。

日本全国の献血者年齢でのキャリア数を算出する場合、上に見たように地域別に大きなキャリア率の違いがある場合には、全国平均の年代別キャリア率をその年代人口に乗じるとそれぞれの地方の寄与の割合が無視されて正確な数字が出ない。いっぽう、各県別にキャリア数を出しそれを積み上げて全国の値とすると、本州のいくつかの県では人口・キャリア数ともに極めて少なくキャリア率が正確でない可能性がある。すなわち陽性者が一人いるか否かで大きなキャリア率の違いが出てくる。このため、全国のキャリア数を算出する場合には、7 つの各地方別にキャリア数を算出

し、それを積算して全国の値とした(図3)。以下のデータもすべてこの方法によって算出した。献血は16歳から可能であり、実際には16歳以上64歳未満のデータしかないが、集計の都合上16歳から19歳のキャリア率を15歳から19歳までの人口に乗じた。この献血者年齢人口でのキャリア数は51万人となる。

(2) 全年齢域でのキャリア率、キャリア数の推定

15歳未満のキャリア率は、若年壮年期でのキャリア率の曲線から指数関数に近似すると想定し、 $R_a = R_0 \times e^b$ の式に、15~19、20~29、30~39、40~49歳のキャリア率をいれて計算した。これを男女別、7つの地方別に算出して全国積算した。65歳以上のキャリア率をこの指数関数で近似すると、例えば九州の女性はキャリア率が50%になる等実態とかけ離れ、また40歳代から60歳代までの上昇が直線的であることを鑑みて、この直線をそのまま延ばして現在のキャリア率とした。これを各地方別・男女別に求め全国の値を算出した(図4、表2)。全年齢での日本のHTLV-1キャリアは107万9千人と計算された。このうち50歳から79歳までが全体の70%を占める。各地方別のキャリア数は表3のごとくである。献血者年齢での分布と大きくは変わらず、九州地方で半数近くを占め、次いで関東地方が17.7%を占める。

(3) 平成2(1990)年度の全国調査との比較

平成2年度にも厚生省成人T細胞白血病

(ATL)の母児感染防止に関する研究班が組織され、「HTLV-1キャリアの実態把握に関する研究(地域ブロック別抗体陽性率の分布)」において、献血者のHTLV-1抗体陽性率から全国のキャリアの実態が調査された。当時は大規模コンピュータシステムの構築はなく、また初回献血者のデータを抽出する手立てもなかったため、全国で連続1ヶ月間の献血者のデータを集めることによってその間の複数回献血データの混入を防ぎ、また、凝集法陽性率に一定の係数を乗じて確認陽性率を算出している。これらのデータは結果的に今回のデータに近い信頼性があると思われるが、献血年齢以外の年齢での抗体陽性率は推定されていない。そこで今回推定に用いた、低年齢領域には指数関数を、高年齢領域では直線的な増加を当てはめ、また当時出された「全国のキャリア数120万人」という結論を用いて、1988年のキャリアの分布を再構成した(図5)。ここでは、今回調査の分布と重ねて示してある。

キャリア数は120万から108万へ10%減少している。また一見してわかるように、約20年を経てキャリア率の分布は形を変えずにそのまま高年齢域へ20年シフトしており、ピークの年齢は50歳代から70歳代へ移行した。

次に、各地方別のキャリア数の推移を図6に示した。ここで見るように、九州地方では61万から49万人へ20%減少し、2番目に多かった近畿地方も10%減少しているのに対し、関東地方では13万から19万人に46%増加し、全国で2番目にキャリアの多い地域となっている。人口の移動によ

るものと考えられる。

(4) ATLの全国実態調査

依頼施設のうち32.6%にあたる156施設から協力が得られ、ATLが910例(11.3%)、B-NHLが7,164例(88.7%)報告された。B-NHLは19.9%(1,423例)が九州の症例であるのに対し、ATLでは59.8%(544例)が九州の症例であり、ATL発症の大きな地域差が再確認された。図7は地域別のATLとB-NHLの比率およびHTLV-1キャリア率(平成20年度、本研究班によって推測された値)を示したものである。予想されたようにHTLV-1キャリア率が高い地域ほどATLの比率も高い結果となっている。

ATL患者の男女比(男/女)は1.16と男性にやや多く発症しており、この傾向は第9次ATL全国実態調査の1.24と同様であった。患者年齢の中央値は67歳であり、第9次ATL全国実態調査の結果(平均61.1歳)と比較して患者の高齢化が著しく進んでいることが明確になった(図9)。原因は高齢者ほどHTLV-1キャリア率が高く(図8)、高齢者にキャリアの大きなプールがあり、このプールから持続的にATLを発症するためと思われる。

病型分類では、くすぶり型10.3%、慢性型8.2%、急性型46.7%、リンパ腫型34.8%であった。第9次ATL全国実態調査の病型はそれぞれ7.0%、9.1%、60.2%、23.7%であったことから、急性型が減少しリンパ腫型が増加したことになる。この原因については現在のところ不明であるが、患者の高齢化が原因となっている可能性もあり、さらに解析を進めている。

今回の調査は2年間の調査であるため、ATLが455例/年に対しB-NHLは3,582例/年の比率で発症したことになる。これらの数値をもとにATLの年間発症数を推測してみた。厚生労働省の人口動態調査(死因分類)によれば、2006年、2007年、2008年のATLによる死亡数はそれぞれ1,046例、1,075例、1,048例(平均1,056例/年)であるのに対し、B-NHLによる死亡数はそれぞれ8,620例、9,146例、9,295例(平均9,020例/年)である(図10)。発症と死亡の比率がATLとB-NHLで同程度と仮定し、B-NHLを内部コントロールとして計算すると、ATLの年間発症数は1,146例となる。

ATL発症数の年次推移は今回の調査では分らないが、厚生労働省の人口動態調査(死因分類)を過去10年間遡ってみると、2005年(1,086例)、2004年(998例)、2003年(1,065例)、2002年(1,017例)、2001年(1,075例)、2000年(984例)、1999年(971例)とほぼ1,000例/年間で推移しており、ATLによる死亡数は過去10年間まったく減少していない。また、本研究の地域別研究として「長崎県がん登録事業」に登録されたATL患者を詳細に解析しているが、同様に過去20年間、長崎県におけるATLによる死亡数も減少していない。

(5) HAMの全国実態調査

2009年12月31日時点でのアンケート回収率は32.9%(273/829)施設であった(表4)。HAM患者は749人で、ALSは995人であった。75施設でHAM、ALSとも症例の報告はなかった。HAM患者749人の分布は九

州 49.7% (372 人)、四国 2.5% (18 人)、中国 3.6% (27 人)、近畿 14.6% (109 人)、中部 3.6% (26 人)、北陸 0.5% (4 人)、関東 18.7% (140 人)、東北 3.2% (24 人)、北海道 3.9% (29 人) で、九州について、首都圏、近畿でも多く認められた(図 11)。HAM の診断確定年度は、ピークが 2004 年の 71 人であった(図 12)。HAM と ALS を比較すると、年齢は HAM が 63.0 ± 11.9 歳、ALS が 66.3 ± 11.0 歳であった。男性：女性比は HAM が 1：2.5 で女性の方が多く、ALS は 1：0.8 であった。発症時年齢は HAM 49.4 ± 15.4 歳、ALS 63.1 ± 11.4 歳で、HAM のほうが若かった (Mann-Whitney 検定 $p < 0.0001$)。髄液陰性の HAM は 3 人登録されていた。

HAM の初診時運動障害度は 4.2 ± 2.5 、現在の運動障害度は 6.1 ± 3.0 で約 2 段階進行した (Wilcoxon 符号検定 $p < 0.0001$ 、図 13)。HAM 患者の 57.5% (386/671 例) が悪化した。不変は 35% (235/671 例)、改善 7.5% (50/671 例) であった。

HAM の有病率は人口 10 万人あたり (平成 19 年 10 月 1 日総人口 126,085,000 人参照) 0.59 人で、0.78 人であった ALS より頻度は低かった。通常の ALS 有病率は年間人口 10 万人あたり 4 人とすると、HAM の推定有病率は 10 万人あたり 3 人となる。

(6) キャリアと ATL 患者の将来予測

将来のキャリアの年齢分布を予測するにあたっては、各年代の陽性率をそのまま保持して加齢すると仮定し、公表されている将来の人口構成にその陽性率を適用して、5 年ごとに 20 年後までのキャリアの分

布とキャリア数を計算した(図 14)。国民の平均余命が飛躍的にさらに伸びることがない限り、キャリア数は 10 年後には 83 万人、20 年後ちょうど半減し 56 万人になると予想される。キャリア数が最も多いのはどの時期も 70 歳代で、ついで多いのは前半 10 年が 60 歳代、後半 10 年が 80 歳代であり、キャリアの高齢化が進む。

さらに、これらのキャリアからの ATL の発症を予測した。キャリアの年代によって発症率は異なっていると思われるが、ここでは 40 歳以上のキャリア 800 人から 1 年間に 1 人 ATL を発症すると仮定した。また、水平感染で感染したキャリアからは ATL は発症しないとされているので、女性のキャリア率は男性と同じとしてキャリア数を計算した。図 15 に示すように、現在は 1 年間に 1,027 人発症し、10 年後には年間 823 人、20 年後には年間 583 人発症すると思われる。この 20 年間に発症する ATL 患者は合計約 2 万人と計算された。ATL の発症は、現在は 70 歳代、60 歳代が多いが、次第に 70、80 歳代に移行する。

(7) 年齢別、男女別にみた HTLV-1 キャリアからの ATL 発症率

2006～2007年の2年間の全国156医療機関での新規ATL登録患者数は455人であった。これは全ての医療機関での症例をすくい上げているわけではないので、その捕捉率を考慮するために、内部コントロールとして、新規のB-NHL患者を同時に登録している。その数は3,582人/年、人口あたりにすると $3,582 / 13,000 \text{万} = 2.76 / 10 \text{万}$ であった。一方、国立がんセンターでは主要

部位別に年齢調整全国罹患率を公表している(2005)。それによれば、全国のB-NHLの発症率は7.2/10万と推定される。今回の調査でのB-NHL発症率は2.76/10万であるので、今回調査の捕捉率は $2.76/7.2 = 0.38$ となる。以下の解析は、ATLの発症数を一律に $1/0.38 = 2.6$ 倍に補正したものである。

まず、既にこの研究班の調査結果として出ている全国のHTLV-1キャリアと新規ATL患者の年齢分布より、キャリアからの年齢別年間ATL発症率を求めた(図16)。10歳ごとの年代で見ると、20歳代のほぼ0%から、70歳代の0.15%までほぼ直線的に増加し、その後80歳代0.08%、90歳代0.006%と急激に減少する。加齢とともに発症率が上昇することが改めて確認された。80歳以上で発症率が減少するのは、他病死が多くなりATLの発症がマスクされるためと考えるのが妥当であろう。男女別にみると、男性では70歳代の0.23%まで直線的に増加するのに対し、女性では、40代から70代まで0.09~0.11%とほぼ一定の値を示している(図17)。これは新しい知見であり、確認を要する。

生涯発症率は、男性8.73%、女性5.14%と計算されるが、平均寿命までの発症率は、男性6.79%(80歳まで)、女性4.84%(86歳まで)となった。

(8) 地域別にみたHTLV-1キャリアからのATL発症率(診断率)

次に、全国を北海道、東北、関東、中部、近畿、中四国、九州沖縄の7地域に分け、それぞれのキャリア数を基にしたATLの発

症率(診断率)を求めた。その際、地域人口に対するB-NHLの発生率の地域間比を求め、その比の値で発症率を補正した(図18)。ここで縦軸の数字は発症率の地域比を見るものであり、その絶対値に意味はない。東北地方・中部地方が0.13~0.15%とキャリア中の発症率(診断率)が高く、関東地方は0.054%と最も低かった。関東地方が低い要因として、関東地方には若い年代のキャリアが多いことが予想されたが、年齢構成を考慮に入れて再計算してもキャリアからの予想発症率の地方による差はほとんどなかった。ただし注意しなければならないのは、B-NHLの診断率の地域差がATL捕捉率に大きく影響することである。すなわちB-NHLの診断数が少なければATL診断率(発症率)は上昇する。実際、東北・中部の両地方は、ともにB-NHLの捕捉数が九州の半分以下と少なかった。

九州・沖縄地方はATLの症例数が多いので、この地方に限って県別にキャリア中の発症率を計算すると、沖縄を除く7県はほぼ同じATLの診断率(0.12~0.17%)であった(図19)。沖縄県がとりわけ高い診断率を示しているが、これもB-NHLの捕捉数によるところが非常に大きいと思われる。すなわち沖縄県では、調査期間中のB-NHL登録は15例のみであった。大分県、佐賀県ではそれぞれ61例、63例であり、人口を考えれば沖縄県でのB-NHLの抽出数は非常に低い。

(9) HTLV-1無症候性キャリアにおける欠損・変異を有するプロウイルスの動態についての検討

無症候性キャリア 208 名について *pol* と *pX* の部位において PVL を測定したところ、*pX* PVL が *pol* PVL よりも高かった。*pX* PVL が高値を示したキャリア 111 名のうち 7 名が *pX* PVL/*pol* PVL 比が 2 以上であり、欠損プロウイルスを多く保有しているキャリアの候補と考えた。しかしこの 7 名中 4 名では *pol* プライマー領域に多型が認められ、PCR の増幅効率低下の原因と考えられた。このため、残りの 3 名において欠損プロウイルス保有細胞が多いことが推測された。この 3 名はいずれも 100 細胞あたりの PVL が 30 コピー以上と高く、うち 2 名は 10~12 年間で *pX* PVL の増加が確認された。Long PCR、サザンブロット法で検討した結果、1 名で 1 型欠損プロウイルスの組み込み細胞の増殖が証明された。残り 2 名では 2 型欠損プロウイルス感染細胞の増殖が疑われたが、証明はできなかった。

(10) 感染経路と欠損・変異を有するプロウイルスについての検討

総プロウイルス量としての *pX* PVL に関して、母児間感染 21 例は配偶者間感染 24 例と比較して、有意に高かった。さらに *gag* PVL/*pX* PVL 比の中央値は 0.61 であり、*gag* 領域に欠損や多型を有するプロウイルス保有細胞が無症候性キャリアに多く存在することが示唆された。一方で 5' LTR-*gag* PVL/*pX* PVL 比の中央値は 0.97 であり、無症候性キャリアの HTLV-1 プロウイルス保有細胞の多くは、5' LTR が保たれていることが示唆された。また *pX* PVL が高いほど *gag* PVL/*pX* PVL 比は低下した。このことは高 PVL のキャリアほど *gag* 領域に欠損や多

型をもつプロウイルス保有細胞の割合が多くなることを示唆していると考えられた。さらに母児間感染 12 例では配偶者間感染 6 例と比較して、有意に *gag* PVL/*pX* PVL 比が低かった。

(11) 小児における HTLV-1 感染細胞の動態についての検討

低および中プロウイルス量の 2 例では、1 歳から 10 歳までの検体においてプロウイルス量の著明な変化は認めなかった。1 歳時に高プロウイルス量であった 1 例では、13 歳時にプロウイルス量の著明な上昇を認め、IL PCR 法により 2 つのメジャークローンの増加が検出された。このキャリア児はリンパ節腫大や皮膚病変などが観察されたが、自然消退しており、ATL の発症はなかった。

(12) HTLV-1 プロウイルス量測定の検討

各施設の測定系 (表 5) :

PCR の platform ; ABI 4 施設、LightCycler 2 施設

方法 ; TaqMan probe qPCR 全施設

pX の標準物質 (RM) ; 9kb-inserted plasmid 2 施設、PCR fragment-inserted plasmid 1 施設、PCR amplicon 1 施設、TARL-2 cell line DNA 2 施設

内部標準 (IC) の RM ; human genomic DNA (commercially or home brew) 5 施設、PCR-fragment inserted plasmid 1 施設
IC genes ; β -actin 2 施設、RNase-P 2 施設、CD81 1 施設、 β -globin 1 施設

検討結果 : r^2 は良好であった。回帰直線の傾きに施設間差があることから、random

誤差ではなく、系統的要因が施設にあると考えられる。数検体は極端に外れ値があり、DNA integrity の問題が示唆された。この外れ値は、各施設に共通していることから東大基準測定値に何らかの問題があった可能性もある。以上から、データの施設間較差は最大約 5 倍あるが、系統誤差のために補正が可能である (図 20、21)。図 22 は、個々のサンプルの値の施設間差を示したものである。

(13) qPCR 法を用いたプロウイルス量測定法の標準化に向けた検討

各施設の検出感度等を踏まえて、感染細胞希釈品に関しては 5 倍ずつの 5 段階に希釈したものを作製し、プラスミド希釈品に関しては 10 倍ずつの 6 段階に希釈したものを準備した。現在これらの検体を 3 施設で検討中であり、今後は多施設でも検討を行う予定である。

(14) HTLV-1 キャリア指導の手引の作成

本研究の研究分担者及び研究協力者の協力のもと、キャリア指導の手引を作成したので、資料として添付する。

D. 考察

現在、日本国内の HTLV-1 キャリアは約 108 万人である。これはおそらく最小の数と思われる。大学や医療機関、公的機関が主体となった調査でのキャリア率は、献血者から割り出されたキャリア率を常に上回っている。HTLV-1 は、ATL や HAM 以外にも多くの疾患との関連がこれまで報告されてきており、キャリアにおける何らかの

疾患の有病率は高いものと想像される。献血は基本的に本人が健康であると思っで行うものであるため、献血会場をキャリアが訪れる頻度は、医療機関を訪れる場合よりも低いことが想像される。

約 20 年前と比べてキャリアは 10% しか減っていない。これは、キャリアの年齢分布の山が低くならず高年齢方向にそのままシフトしたためである。20 年前の学会の論調は、キャリアは数世代後に自然に消滅するというようなものであった。それ自体は間違いではない。予想外であったのは、国民の平均寿命の伸びであった。ここ 20 年で平均寿命は男性で約 4 年、女性で約 5 年延びている。1990 年当時は 60 歳以上の人口は 2160 万人で、そのうちキャリアは 50 万人であった。当時の人口構成では 80 歳以上は 295 万人だったので、60 歳以上のコホートは 20 年後 (2010 年) には 295 万人、そこにキャリアは 7 万人残ると推定されたはずである。しかし実際には長寿のおかげで現在 80 歳以上の人口は 787 万人である。キャリア率が同じとすればここにキャリアは 18 万人いることになる。すなわち 20 年前の予想より 11 万人キャリアが多い。

また、キャリアは高齢化している。過去 20 年間で多くのキャリアはそのまま高齢化し、その結果キャリアは 10% 減少したのみであったが、以後はそれらのキャリアが寿命を迎えることになり、20 年間で半減する。キャリアの中心は 70、80 歳代となる。

キャリアは九州地方から全国、特に首都圏へと拡散している。人口の移動によるものである。キャリアと HTLV-1 関連疾患へ

の対応は全国的に行われなければならない。

ATL を発症する患者も高齢化している。現在の ATL 発症は年間 1,000 例強で、以後新規患者は減り続けるが、発症が 70 歳代及び 80 歳代を中心とするようになる。この推定は、発症率をどの年代でも同じとしたものであり、実際には高齢になるほど発症率が高くなるので、患者の高齢化は一層顕著となる。70、80 歳代の血液悪性疾患患者へは、現状の積極的な化学療法や移植療法は施し得ない。まったく新しい治療法、QOL を保つ支持療法、緩和療法等の開発が必要とされる。なお、今後 20 年間での新規 ATL 患者は約 2 万人と見積もられた。

HAM の全国調査では、鹿児島大学病院神経内科 1 施設での HAM 患者登録数は 1986 年から 2009 年 11 月までで 608 例で、鹿児島県外登録が 135 例、死亡例 108 例（県外 14 例）であった。神経内科専門の病院を受診していない患者が存在する可能性がある。今回、ALS を内部コントロール疾患として同時に調査した。ALS は発症数に地域差、民族差が比較的少なく、有病率については 10 万人あたり約 4 人と推定されている。それをもとに HAM の有病率は 10 万人あたり約 3 人と推定され、患者数は、ALS が約 4,900 人に対し、HAM は約 3,600 人いるものと考えられた。ただ、HAM 患者を有する施設からの回答が多かったと推定され、HAM 患者数はこれよりも少ないことが予想される。

診断年度については、前回調査時、すなわち 1986 年から 1994 年までに診断された患者が 161 名で、前回調査で登録された患

者 1,103 人の大部分は今回登録されていない。死亡例があることが窺えるが、一方で、発症後長期経過した患者の多くが、今回対象施設とした神経内科専門医が在籍している施設以外の、より身近な医療施設を受診している可能性もあるものと思われる。前回調査以降に診断された患者が 574 人あり、しかも増加傾向を示している。その要因として、1994 年以前の診断と 1995 年以降の診断の HAM 患者を比較すると、65 歳以上の高齢発症者は 1994 年以前が 2.5% (4/161 例) に対し、1995 年以降で 22.5% (129/574 例) に増えており、高齢発症の患者の増加との関連が窺える。また、大都市部では、1994 年以前で関東 28 例 (17.4%)、近畿 13 例 (8.6%) であったのが、1995 年以降にはそれぞれ関東が 194 例 (30.3%)、近畿 67 例 (11.6%) と増えていた。近畿、関東地区でも HAM 患者が多数おり、大都市で HTLV-1 キャリアが関東地区で 17.3%、近畿で 20.3% と増えているという報告（平成 20 年度、本研究班によって推測された値）との関連が考えられた。2004 年以降は毎年 50 名以上が新規に診断されており、2004 年は HAM 難病指定とウイルス感染対策の国会請願を患者会が 28 万人の署名をもって行なった年なので、大都市圏で HAM の認知が広がったことも増加傾向の一要因と思われる。

また、運動障害は初診時と比べ、進行している場合が多く、今回の調査で HAM はやはり進行性の疾患であることが再確認された。

さらに、HTLV-1 無症候性キャリアにおける欠損・変異を有するプロウイルスの動態

について検討を行った。

無症候性キャリア 208 名について *pol* と *pX* の部位において PVL を測定したところ、ATL を発症していない無症候性キャリアにおいても欠損ウイルス保有細胞が検出され、特に *pX* PVL の高いキャリアではクローナルに増加した細胞が認められた。ATL 細胞で比較的高率に欠損ウイルスの組み込みがあることと併せて、欠損ウイルス保有が ATL 発症の危険因子である可能性が考えられた。しかしながら、検出されたクローンが長期のフォローアップ中に入れ替わる現象も観察され、感染細胞のクローン増殖検出が必ずしも ATL 発症を意味しないことも明らかとなった。

感染経路と欠損・変異を有するプロウイルスについても検討したところ、母児間感染キャリアでは配偶者間感染キャリアよりも *gag* 領域に欠損や多型をもったプロウイルス保有細胞の割合が多く、総プロウイルス量増加にも関連している可能性があることが分かり、母児間感染キャリアからの ATL 発症メカニズムを考える上で興味深い知見と思われた。

小児における HTLV-1 感染細胞の動態についての検討では、母児間感染における小児の一部において高プロウイルス量キャリアが存在し、感染細胞のクローン増殖に伴いプロウイルス量の増加が認められたが、これは必ずしも ATL 発症を意味しないことが判明した。

また、各施設において独自に行われている HTLV-1 プロウイルス量の測定について、それに用いる qPCR 法の標準化を目指した検討を多施設で行った。各施設における

qPCR 法の Home brew set-up に技術的・理論的な問題はなかった。東京大学での測定値を基本にした各施設の測定値は良好な相関が認められた。しかし、施設間差が認められ、その差をもたらすものは系統的要因が予想され、特に *pX* 領域の標準品の差や補正に影響を及ぼす内部コントロールの特性の差等が示唆された。したがって、本測定系の標準化は、現状のままでも、一定の補正係数を用いることで実現可能であるが、将来的には *pX* 領域の良質で安定した標準品を供給することで可能と考えられた。そこで、標準品候補の選定とその検討準備を行った。候補品としては、実際に検査する際の検体の状態に近いものが適当と考えられ、HTLV-1 感染細胞株 (TL-0m1) と HTLV-1 分子クローンを含んだプラスミド DNA を選定し、非感染細胞で希釈したものを準備した。両者は検体中に含まれる HTLV-1 コピー数 (分子数) を算出でき、これらの標準品候補を複数の研究施設で測定して精度・感度を比較検討することによって、標準品の設定が可能と考えられる。

E. 結論

本研究において、HTLV-1 キャリア及び関連疾患の現時点における実態を全国調査により明らかにした。本邦の HTLV-1 キャリア数は、約 108 万人と推測され、1980 年代に推定された 120 万人と比べて、それほど減少していないことが分かった。また本邦における HTLV-1 感染者数の約半数を占めていた九州 (沖縄を含む) でのキャリア数の割合が減少し、逆に他の地域、特に関

東のキャリア数の割合が増加していることが分かり、感染が全国に拡散している可能性が示唆された。また、ATLの本邦における年間発症数は1,146例と推測された。患者年齢の中央値は67歳と高齢化しており、我が国における高齢者を中心とした巨大なHTLV-1キャリアのプールから、今後とも持続的にATLは発症し、患者はますます高齢化すると推測された。そして少なくとも過去10年間ATL発症数は減少していないことが確認された。HAMについては、新規に発症し診断される患者は増加傾向にあり、HAM患者は九州以外の大都市でも多くみられた。

また、新たに別の方法で、本邦におけるATLの年間発症数が1,183例と推定され、これは本研究の全国実態調査結果と極めて近い値であり、実態調査の精度の高さや推計値の妥当性を立証するものである。さらに年齢別、男女別、地域別にATLの年間発症率を推測することができた。

以上のように、本研究により、本邦におけるHTLV-1キャリアからの関連疾患発症の実態を把握することができたため、この成果を今後の感染・関連疾患発症の予防や治療の総合的な対策策定に役立てることが重要である。また、感染予防のための教育・啓蒙活動や予防法・治療法の開発研究の推進等医療面及び行政面からの総合的な取り組みを今後速やかに実践していくことが必要である。

本研究では、その一環としてHTLV-1キャリア指導の手引を作成したため、全国医療機関の関係部署に配布した。

さらに、全国的なサーベイランス実施の

ために、HTLV-1感染の診断検査に有用と考えられるプロウイルス量の測定法(qPCR法)の標準化に向けた詳細な検討を開始した。これまでプロウイルス量の測定は各施設で独自に行われてきたため、多施設におけるqPCR法を評価したところ、施設間差が認められ、その原因として系統的要因が指摘された。そのため、今後はqPCR法に用いられる標準品等を選定し、HTLV-1核酸検査法の標準化を推し進める。

最終年度には、「HTLV-1 関連合同班会議～HTLV-1撲滅に向けて～」(於：国立感染症研究所)を開催し、他のHTLV-1関連の研究班との密な情報交換、及びメディアや一般市民を交えての活発な論議が行われたことを追記する。

F. 研究発表(著書、論文発表)

著書

1. Ishida Y, Uto H, Okayama A, Tsubouchi H.
Biomarker discovery for cancer diagnosis using serum proteomic analysis: from basic research to clinical application.
In: Handbook on Mass spectrometry: Instrumentation, Data and Analysis, and Applications (Advances in Chemistry Research)
ed. J. K. Lang, pp. 75-112 (2010). Nova Science Pub Inc, New York.
2. 渡邊俊樹、上平 憲、山口一成編：
HTLV-1と疾患 文光堂、2007年、1-263
頁

論文

1. Hieshima K, Nagakubo D, Shigeta A, Tanaka Y, Hoshino H, Tsukasaki K, Yamada Y, Yoshie O.
c-Maf suppresses human T-cell leukemia virus type 1 Tax by competing for CREB-binding protein. *Cancer Sci.* 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]
2. Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez V, Hayashi T, Yanagihara K, Moriwaki Y, Miyazaki Y, Kamihira S, Yamada Y.
Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica.* 2011 Jan 12. [Epub ahead of print]
3. Takenouchi H, Umeki K, Sasaki D, Yamamoto I, Nomura H, Takajo I, Ueno S, Umekita K, Kamihira S, Morishita K, Okayama A.
Defective human T-lymphotropic virus type 1 provirus in asymptomatic carriers. *Int J Cancer.* 2011;128(6):1335-43.
4. Mochizuki M.
Regional immunity of the eye. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(3):292-9.
5. Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, Sasaki D, Satake M, Okayama A, Umeki K, Kubota R, Izumo S, Yamaguchi K, Watanabe T.
Intra- and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multi-center study. *Cancer Sci.* 2010;101(11):2361-7.
6. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K; Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators.
Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood.* 2010;116(8):1211-9.
7. Sasaki D, Doi Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Tsukasaki K, Iwanaga M, Yamada Y, Watanabe T, Kamihira S.
High human T cell leukemia virus type-1(HTLV-1) provirus load in patients with HTLV-1 carriers complicated with HTLV-1-unrelated disorders. *Virol J.* 2010;7:81.
8. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, Tawara M, Joh T, Kohno T, Yamada Y, Kamihira S, Ikeda S, Miyazaki Y, Tomonaga M, Tsukasaki K.